Die Synthese des 4-Oxymethyl-piperidins aus Citronensäure und ein Fall von 1,6-Addition

DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

LISELOTTE WILHELM
aus Hamburg

Hamburg 1937

Genehmigt von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg
auf Antrag von Herrn Professor Dr. Schlubach

Hamburg, den 6. Februar 1937.

Professor Dr. Klatt
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DRUCK: A. PREILIPPER, WERKE UND DISSERTATIONEN / HAMBURG 11

Eine wesentliche Hilfe zur Ermöglichung des Studiums ist mir durch „Bürgermeister Kellinghusen's Stiftung“ zuteil geworden. Bei dieser Gelegenheit spreche ich den Herren Administratoren der Stiftung nochmals meinen Dank für die Unterstützung aus.

Die vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Staatsinstitut der Hansischen Universität auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. P. Rabe ausgeführt.

Ich danke meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. P. Rabe, für das mir stets erwiesene Wohlwollen, die großzügige Förderung der vorliegenden Arbeit und zahlreiche wertvolle Anregungen.

Hamburg, im Dezember 1936.

Liselotte Wilhelm.

INHALTSÜBERSICHT.

Seite

A. Theoretischer Teil 7

I. Einleitung 7

II. Allgemeiner Teil 8

1. Die Synthese des 4-Oxymethyl-piperidins 8

2. Aufklärung des Reduktionsmechanismus bei der Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf die 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure .. 11

III. Zusammenfassung der Ergebnisse 13

IV. Ausblick auf die Verwendungsmöglichkeit des von mir dargestellten 4-Oxymethyl-piperidins 14

B. Experimenteller Teil 16

I. Versuche zur Synthese des 4-Oxymethyl-piperidins 16

1. Bereitung der 2,6-Dioxy-pyridin-4-carbonsäure 16
a) Nach Sell und Easterfield. — b) Nach Behrmann und Hofmann.

2. Bereitung der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure 17

3. Darstellung des 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridins 19

4. Weitere Versuche zur Reduktion der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure 22
a) Mittels Elektrolyse an einer Bleikathode. — b) Mittels katalytisch angeregten Wasserstoffs.

5. Reduktion des 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridins zu 4-Oxymethyl-pyridin 23

6. 4-Oxymethyl-pyridin 26

7. Reduktion des 4-Oxymethyl-pyridins zu 4-Oxymethyl-piperidin 27

8. 4-Oxymethyl-piperidin 29

II. Versuche zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus bei der Reduktion der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure zum 2,6-Dichlor-4-oxymethyl-pyridin 29

1. Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf Isonikotinsäure 29

2. Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf Nikotinsäure 30

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548104_0044

A. Theoretischer Teil

I. EINLEITUNG.

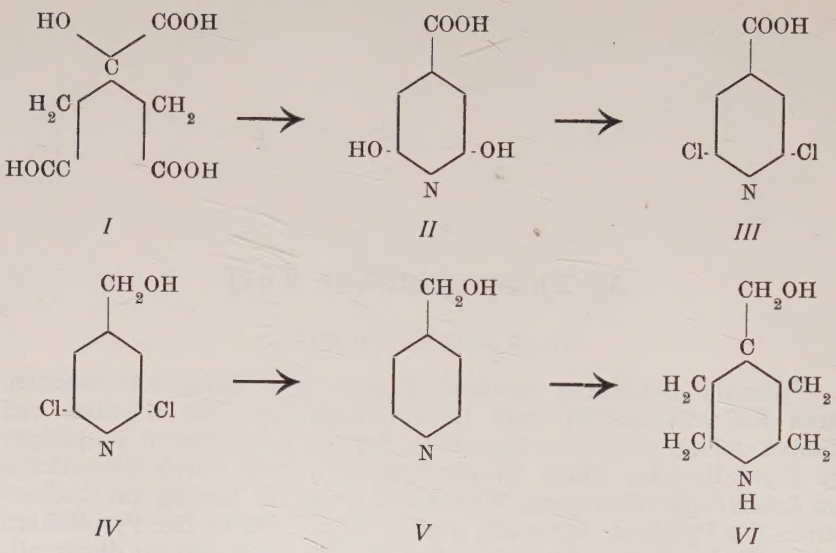
Pyridincarbonsäuren werden, ähnlich wie Benzolcarbonsäuren, durch Reduktionsmittel nicht leicht angegriffen. Mit Natrium und Alkohol gelingt zwar eine Reduktion der Carbonsäuren zu denjenigen der Piperidinreihe. Diese Körper entstehen auch durch Einwirkung von katalytisch angeregtem Wasserstoff in saurer Lösung auf Carbonsäuren des Pyridins. Demnach wird in beiden Fällen der Pyridinkern und nicht die Carboxylgruppe reduziert. Im Gegensatz zu dieser allgemeinen Erfahrung steht eine einzelne Beobachtung von *P. Rabe* und *O. Spreckelsen*[1]. Sie erhielten nämlich bei der Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf die 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure (Formel III Seite 8) das 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridin (IV). In diesem Falle wird also die Carboxyl- zur Alkoholgruppe reduziert, während der Pyridinkern und die beiden an ihm haftenden Chloratome unverändert im Reduktionsprodukt enthalten sind.

Dieses auffallende Verhalten einer substituierten Pyridincarbonsäure habe ich auf Veranlassung von Herrn Professor *Rabe* eingehend untersucht. Dabei leiteten mich zwei Gedanken.

Erstens suchte ich die Reaktion für präparative Zwecke nutzbar zu machen, nämlich für die Synthese des noch unbekannten 4-Oxymethyl-piperidins (VI) aus der Citronensäure (I). Sie gibt über ihr Triamid eine 2,6-Dioxy-pyridin-4-carbonsäure, die Citrazinsäure (II), und diese mit Phosphoroxychlorid die 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure, die Dichlor-citrazinsäure (III). Diese Säure haben, wie gesagt, *Rabe* und *Spreckelsen* zum 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridin (IV) reduziert. Meine Aufgabe war es daher, das Oxymethyl-dichlor-pyridin mittels Ersetzen von Chlor durch Wasserstoff und mittels Anlagern von Wasserstoff zu dem 4-Oxymethyl-piperidin (VI) zu reduzieren, dessen Kenntnis nutzbringend ist für die Aufgaben der präparativen Chemie. Ich werde unten darauf zurückkommen.

---

[1] Siehe *O. Spreckelsen*, Dissertation, Hamburg 1922. Die gleiche Verbindung ist später erhalten worden: 1. von *Roderich Graf*, J. prakt. Chem. *134*, 177 [1932], aus 2,6-Dichlor-pyridin-4-aldehyd nach Cannizzaro; und 2. von *J. P. Wibaut* und *Overhoff*, Rec. *32*, 55 [1932], aus dem 2,6-Dichlor-4-cyan-pyridin, indem sie es mittels Zinnchlorür und Salzsäure zum Amin reduzierten und dieses Amin mit salpetriger Säure behandelten.



Zweitens suchte ich aufzuklären, warum — im Unterschied zu anderen Pyridincarbonsäuren — bei der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure (III) das Reduktionsmittel gerade die Carboxylgruppe angreift.

II. ALLGEMEINER TEIL.

1. Die Synthese des 4-Oxymethyl-piperidins.

Die 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure entsteht, wie schon angeführt, aus der Citronensäure über die Citrazinsäure. Für meine präparativen Zwecke war ich bestrebt, beide Reaktionen so zu gestalten, daß sie die größtmögliche Ausbeute lieferten.

Im Schrifttum findet man zwei Wege zur Darstellung der Citrazinsäure aus Citronensäure beschrieben. Nach *Sell* und *Easterfield*[2] werden Citronensäure und Harnstoff zu dem Amid der Citrazinsäure verschmolzen. Die Reaktion führt aber zu einem Gemenge von Produkten. Ich selbst gewann das Amid in einer Ausbeute von höchstens 20% der Theorie. Weniger gewaltsam ist das neuere Verfahren von *Behrmann* und *Hofmann*[3]. Sie verwandeln die Citronensäure über den Trimethylester in das Triamid und dann dieses mit 75prozentiger Schwefelsäure in die Citrazinsäure. Nach meinen Versuchen läßt sich auf diesem Wege die Citrazinsäure in einer Ausbeute von 35% der Theorie bereiten.

Schwieriger war die Chlorierung der Citrazinsäure mit Phosphoroxychlorid[4]. Wie schon *Spreckelsen* in seiner Dissertation schreibt[5],

---

[2] Soc. *63*, 1035 [1893].
[3] B. *17*, 2687 [1884].
[4] *Bittner*, B. *35*, 2933 [1903].
[5] Hamburg 1922.

platzen die Bombenrohre sehr leicht. Da man im geschlossenen Gefäß arbeitet, ist der entstehende Druck sehr groß. Die bei der Reaktion entstehende Orthophosphorsäure spaltet bei der Temperatur von 180° Wasser ab und geht in die Metaphosphorsäure über; das Wasser aber hydrolysiert das Phosphoroxychlorid, so daß außer dem verdampfenden Phosphoroxychlorid noch gasförmige Salzsäure entsteht:

$$3\ ROH + POCl_3 = 3\ RCl + H_3PO_4$$
$$H_3PO_4 = HPO_3 + H_2O$$
$$2\ H_2O + POCl_3 = HPO_3 + 3\ HCl.$$

Daher sprang bei meinen Vorversuchen häufig das Bombenrohr, und zwar auch dann, wenn es aus Durobax-Glas hergestellt war.

Um nun die Menge des so sich bildenden Chlorwasserstoffs zu verringern, setzte ich für weitere Vorversuche und dann auch für die Versuche im Autoklaven zur Bindung des entstehenden Wassers Phosphorpentoxyd hinzu. Siehe die Versuche 4 bis 7 auf Seite 17 f.

Über die Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf die Dichlorpyridincarbonsäure findet man in der Dissertation von *Spreckelsen*[6] nur kurze Angaben. Er beschreibt zwei Versuche. Sie unterscheiden sich in der Dauer der Einwirkung. des Reduktionsmittels. Bei 12stündiger Reduktion beobachtete er das Auftreten von Ammoniak, so daß Ringspaltung eingetreten war. Nach 2stündiger Dauer hatte sich durch Reduktion der Carboxylgruppe das 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridin gebildet; in welcher Menge, ist nicht angegeben.

Bei meinen Versuchen hielt ich mich zunächst an die Angaben von Spreckelsen. So erhielt ich aus 2 g Säure den Alkohol in einer Ausbeute von 8 bis 10%. Danach änderte ich die Versuchsbedingungen in der verschiedensten Weise ab und kam nach einer großen Reihe von Versuchen zur Steigerung der Ausbeute auf 36%. Sie hängt von der Beschaffenheit des Zinns ab und außerdem von der Ausnutzung des Wasserstoffs. Der zweite Umstand steht in Zusammenhang mit der geringen Löslichkeit der Citrazinsäure in Salzsäure[7], worauf ich unten noch zurückkommen werde.

Versuche, die Dichlorsäure durch elektrolytisch angeregten Wasserstoff nach *Tafel*[8] oder durch katalytisch angeregten Wasserstoff[9] zum Dichloralkohol zu reduzieren, führten bisher nicht zum Ziel.

Der Beschreibung des *4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridins* durch *Spreckelsen* habe ich nichts hinzuzufügen.

Denselben Alkohol hat später *R. Graf*[10] beschrieben. Er ging

---

[6] Hamburg 1922, S. 13 und 42 der in Maschinenschrift hergestellten Exemplare bzw. S. 5 und 6 des Auszuges.

[7] Versuche, die Auflösung der Dichlor säure durch Zusatz von Eisessig zu erleichtern, stehen noch aus.

[8] B. *34*, 258 [1901]; *37*, 3187 [1904]. Siehe auch C. Mettler, B. *37*, 3692 [1904]; *38*, 1745 [1905]; *39*, 2933 [1906].

[9] Das gleiche gilt für Versuche im saurem Medium, aber nicht für Versuche im basischen. Bei diesen entsteht unter Herausnahme von Chlor die Isonikotinsäure, siehe Seite 23.

[10] J. prakt. Chem. *134*, 177 und 186 [1932].

ebenfalls von der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure aus, indem er deren Säurechlorid nach der Methode von *Rosenmund*[11] katalytisch zum Dichloraldehyd reduzierte und diesen Aldehyd mittels Kalilauge zu einem Gemenge von Alkohol und Säure disproportionierte.

Das Enthalogenieren des Dichloralkoholes zum *4-Oxymethyl-pyridin* gelang durch Umgestalten der Methode von *Busch* und *Stöve*[12] zum Ablösen von organisch gebundenem Halogen mittels katalytischer Reduktion. Sie ist ursprünglich für die quantitative Bestimmung von Halogen ausgearbeitet und wurde von mir für meine präparativen Zwecke abgeändert. Ich ersetzte den Palladium-hydroxydul-Calciumcarbonat-Katalysator durch einen, der Bariumcarbonat enthielt. In beiden Fällen finden sich zwar in der Reaktionsflüssigkeit Ionen des Erdalkalimetalles, aber bei der Aufarbeitung im zweiten Fall läßt sich das in Lösung gegangene Barium leicht quantitativ ausfällen. Auffallenderweise war die Wasserstoffaufnahme immer geringer als die berechnete, eine Erscheinung, die schon mehrfach bei Enthalogenierungen bemerkt wurde[13]. Ich verminderte die Menge des alkoholischen Kalis, da dann der Katalysator nicht so leicht verschmiert. Schließlich benutzte ich statt einer Auflösung von Kaliumhydroxyd in Aethanol eine solche in Methanol[14]. Die Wasserstoffaufnahme stieg allerdings nicht, aber sie erfolgte wesentlich schneller. Trotzdem war im Reaktionsprodukt kein unveränderter Dichloralkohol aufzufinden. Demnach ist ein Teil des Ausgangsmaterials irgendwie in anderer Richtung verbraucht worden. Es dauerte immer einige Zeit, bis die Wasserstoffaufnahme begann[15], wenn aber Spuren von Pd-Mohr zugegeben wurden, setzte die Hydrierung schneller ein[16]. Nun lag es nahe, Palladiummohr in alkalischer Lösung zu verwenden, aber ein solcher Versuch führte nicht zum Ziel[17].

Das *4-Oxymethyl-pyridin* fiel in einer Ausbeute von 70% an. Aus Aether-Petrolaether erhält man es in Form farbloser, derber Kristalle vom Schmelzpunkt 47 bis 50°. Es zerfließt an der Luft und wird durch den Sauerstoff der Luft und Licht unter Verfärbung angegriffen[18]. Es besitzt einen ausgeprägt pyridinartigen Geruch.

Sein *Hydrochlorid* ist ebenfalls hygroskopisch.

Zur weiteren Charakterisierung dienten der Benzoesäureester, ein flüssiges Öl, und dessen Pikrat vom Schmelzpunkt 186°.

---

[11] B. *51*, 585 [1918].

[12] B. *49*, 1063 [1916].

[13] Dissertation *G. Hagen*, Hamburg 1934, S. 35.

[14] Man vergleiche hierzu die Angabe von *Busch* und *Stöve*, B. *49*, 1056, Fußnote 2 [1916]: „Das alkoholische Kali muß stets frisch bereitet sein, da ältere Lösungen infolge des in ihnen enthaltenen Aldehydharzes sehr nachteilig auf den Katalysator wirken."

[15] Siehe hierzu Dissertation *S. Riza*, Hamburg 1932, S. 32.

[16] Das ist wohl darauf zurückzuführen: Die Wasserstoffaufnahme erfolgte immer von dem Zeitpunkt an rasch, an dem eine Verfärbung des Katalysators von braun in schwarz eingetreten war. Das heißt, das Palladium-hydroxydul war zu Palladium reduziert. Pd-Mohr beschleunigt diesen Vorgang.

[17] Siehe hierzu Dissertation *Hagen*, Hamburg 1934, S. 16: „Das anfallende KCl macht den Katalysator durch Einhüllen unwirksam."

[18] Siehe hierzu *H. Freytag*, B. *69*, 32 [1936].

Die Kernhydrierung des 4-Oxymethyl-pyridins zu dem *4-Oxymethyl-piperidin* verläuft im Unterschied zu den bisher behandelten Hydrierungen quantitativ, vorausgesetzt, daß man die richtigen Bedingungen innehält. Ihre Auffindung hat einige Mühe bereitet. Zu Hilfe kamen mir Erfahrungen, welche im hiesigen Institute gemacht und von *G. Volger* in seiner Dissertation[19] beschrieben worden sind. Ich reduzierte zuerst kleine Mengen in saurem Medium mit Hilfe von Platinmohr, der nach *G. Vavon*[19] aktiviert oder reaktiviert war. Bei größeren Mengen verlief die Hydrierung zuerst außerordentlich langsam und blieb schließlich ganz stehen. Erfahrungsgemäß sind Hydrierungen am Kern des Pyridins nach Einführung von Substituenten erschwert[20]. Deshalb erhöhte ich den Druck auf einen Überdruck von 3 Atmosphären, erwärmte auf 65° und verwendete nicht salzsaure, sondern schwefelsaure Lösung. Dabei kamen auf 1 Mol. Oxymethyl-pyridin 1,1 Äquivalente Schwefelsäure.

Das *4-Oxymethyl-piperidin* (VI) ist außerordentlich löslich in Wasser. Daher schlägt man zu seiner Gewinnung aus der Reduktionsflüssigkeit den Umweg über das Hydrochlorid ein und setzt dieses, unter Ausschluß von Wasser, mit Silbercarbonat in Aethanol um. Durch Destillation im Vacuum erhält man ein erstarrendes Öl. Die Handhabung der kristallisierten Substanz ist wegen der ungewöhnlich großen Hygroskopizität sehr erschwert. Der Siedepunkt liegt bei 118 bis 120° bei 10 mm Hg, der Schmelzpunkt unscharf bei 60 bis 62°.

Der farblose Alkohol hat einen unangenehmen, eigenartigen sperminartigen Geruch. Er ist vor Wasser und Kohlensäure der Luft zu schützen.

2. Aufklärung des Reduktionsmechanismus bei der Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf die 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure.

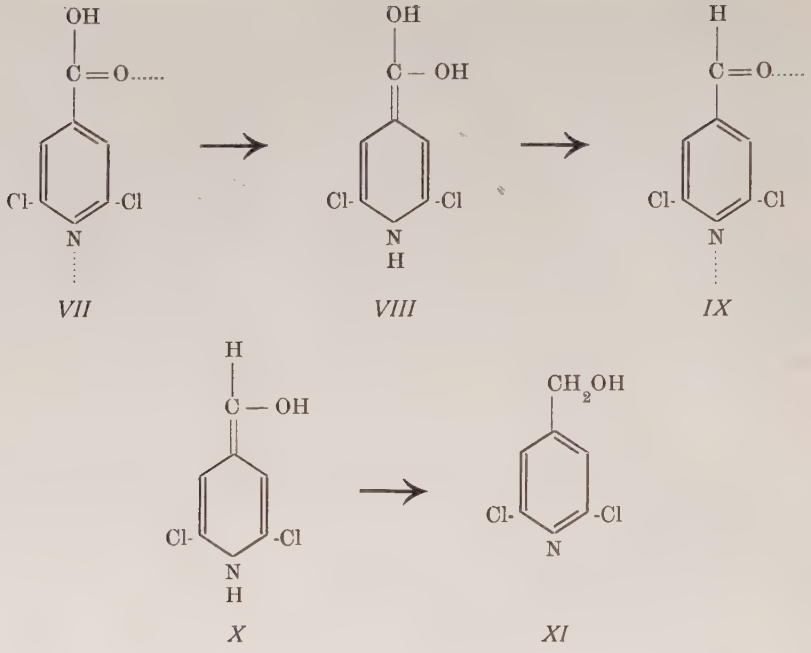
Meine zweite Aufgabe war aufzuklären, warum das Reduktionsmittel Zinn und Salzsäure die 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure so angreift, daß die Säure zu einem Alkohol reduziert wird. Die Reduktion erstreckt sich also weder auf die Chloratome, noch auf den Pyridinkern, sondern nur auf die Carboxylgruppe, wobei sie die Aldehydstufe überspringt und bei der Alkoholstufe stehen bleibt.

Betrachtet man nun die Struktur der Säure (VII) und des Alkohols (XI) auf die Anwesenheit von Doppelbildungen, so drängt sich die Annahme auf, daß man es mit einem Sonderfall der 1,6-Addition zu tun hat im Sinne der Formeln VII bis XI. Und zwar ist der Verlauf der Hydrierungen an die Anwesenheit einer Carbonylgruppe in der Seitenkette und eines dreiwertigen Stickstoffatoms im Pyridinkern gebunden.

---

[19] Dissert., Hamburg 1930.

[20] Bei der Hydrierung der Pyridinpropionsäuren wies *Volger* schon auf die Versuche von *J. v. Braun, Gmelin* und *Petzold*, B. *37*, 382 [1924], hin, die ergaben, daß eine Methylgruppe in α- und γ-Stellung die Hydrierung stärker behindert, als in β-Stellung. So dürfte in meinem Fall die γ-ständige CH_2OH-Gruppe erschwerend wirken.



Man hätte also drei Zwischenprodukte anzunehmen: im Sinne der Formeln VIII und X je einen Abkömmling des Dihydropyridins[21] und im Sinne der Formel IX einen Aldehyd mit demselben System von drei konjugierten Doppelbindungen wie bei VII. Die Umlagerung der beiden Zwischenprodukte VIII und X aus einem hydro-aromatischen System in ein aromatisches würde mit Erfahrungen aus der Benzolchemie[22] übereinstimmen.

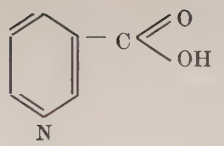
Um meine Annahme zu stützen, habe ich zwei weitere Pyridincarbonsäuren denselben Reduktionsbedingungen unterworfen, wie die 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure (Zinn und Salzsäure). Ich wählte die Pyridin-4-carbonsäure (Isonikotinsäure) und die Pyridin-3-carbonsäure (Nikotinsäure). Das Ergebnis der vergleichenden Versuche ist folgendes: Die Pyridin-4-carbonsäure lieferte, gleich der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure, einen Alkohol, das von mir dargestellte 4-Oxymethyl-pyridin, aber mit dem Unterschiede, daß die Reduktion viel langsamer erfolgte; und aus der Pyridin-3-carbonsäure entstand überhaupt kein Alkohol, sie wurde also nicht reduziert.

Ich werte zuerst das Ausbleiben der Reduktion aus. Die Pyridin-3-carbonsäure kann man nach Formel XII und XIII schreiben.

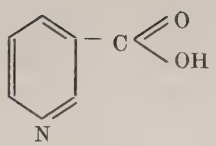
---

[21] Siehe hierzu *Richter-Anschütz*, „Chemie der Kohlenstoffverbindungen". 12. Auflage III, 212 [1931], die Tautomerie des Picolins.

[22] Man vergleiche hiermit die inzwischen erschienene Mitteilung von *Reynold C. Fuson*, „Das Vinilogie-Prinzip". Chem. Reviews, *16*, 1 [1935], und C. *36*, I, 3482.



XII



XIII

Beide Formeln enthalten kein solches System an Doppelbindungen, daß eine Anlagerung des Wasserstoffes an den Sauerstoff der Carbonylgruppe und an den Stickstoff des Pyridinkernes als eine 1,6- oder eine 1,4-Addition erfolgen kann. Das Ausbleiben stützt also meine Annahme.

Und auch der Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit — die chlorhaltige Pyridin-4-carbonsäure wird rascher hydriert als die chlorfreie Pyridin-4-carbonsäure — ist eine Stütze meiner Hypothese.

Meine Annahme verlangt nämlich in der salzsauren Reduktionsflüssigkeit die Anwesenheit von freier Pyridinbase. Die Isonikotinsäure ist eine schwache Base, von ihr ist das Hydrochlorid bekannt, so daß sich das Gleichgewicht

zwischen Pyridin- und Pyridiniumverbindung zugunsten der letzteren verschiebt. Diese ist aber zur 1,6-Addition nicht fähig. Da bei der chlorierten Säure kein Hydrochlorid bekannt ist, liegt das Gleichgewicht ganz außerordentlich zugunsten der Pyridinverbindung. Nur sie ist zur 1,6-Addition befähigt, da, wie oben erwähnt, ein dreiwertiges Stickstoffatom erforderlich ist[23].

III. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.

1. Ausarbeitung der Chlorierung der Citrazinsäure.
2. Reduktion der Dichlor-citrazinsäure.
   Verbessern der Ausbeute durch Abändern der Reduktionsbedingungen.
3. Aufklärung des Reduktions-Mechanismus als ein Fall von 1,6-Addition.
   Vergleich mit anderen Pyridincarbonsäuren. Der Ausgang: positiv bei der Isonikotinsäure und negativ bei der Nikotinsäure — eine Stütze für meine Annahme —.
4. Enthalogenierung nach *Busch* und *Stöve*.
   Diese Methode wurde für meine Zwecke umgearbeitet und führte zum Erfolg durch:

---

[23] Man vergleiche die Ausführung von *R. Graf*, J. prakt. Chem. *134*, 179 [1932] zu der Anwendbarkeit der *Rosenmundschen* Reaktion.

a) Verwendung von Ba-Palladium-hydroxydul-Katalysator.
b) Vermindern der OH-Konzentration.
c) Verwendung von Methanol statt Aethanol als Lösungsmittel.

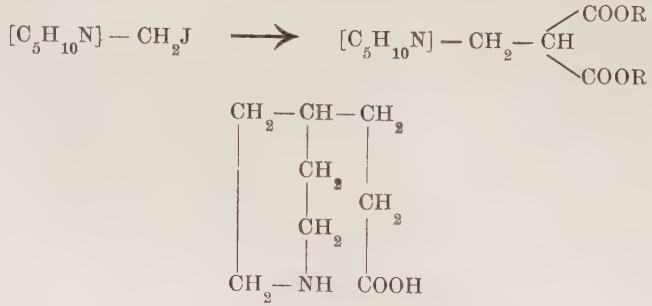
5. Hydrierung zum 4-Oxymethyl-piperidin.
Hier wurden die Erfahrungen von *G. Volger* bestätigt. Hydrieren unter einem Druck von 3 Atm., einer Temperatur von 65° führte, unter Verwendung von hochaktivem Platin-Mohr und verdünnter Schwefelsäure als Lösungsmittel, zum Ziel.

IV. AUSBLICK AUF DIE VERWENDUNGSMÖGLICHKEIT DES VON MIR DARGESTELLTEN 4-OXYMETHYL-PIPERIDINS.

Wie eingangs erwähnt ist, kann man dieses Carbinol der Piperidinreihe für Aufgaben der präparativen Chemie in mannigfaltiger Weise abwandeln.

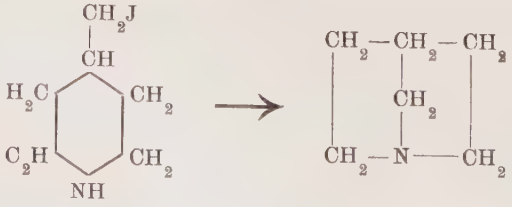
Dabei denke ich in erster Linie an die Verwendung der Halogenide dieses Carbinols, z. B. des Jodids, für die Synthese der γ-Piperidyl-propionsäure und für die Synthese des Hypo-chinuclidins.

Die erste Synthese würde einen zweiten Weg[24] zur Darstellung von Rubanen und Rubanolen, dem Chinin nahe verwandten Verbindungen, bedeuten. Man hätte die γ-Piperidyl-propionsäure, statt von 4-Methyl-pyridin und Chloral auszugehen, mit Hilfe des Jodids des 4-Oxymethyl-piperidins und des Malonsäure-esters im Sinne der Formelbilder



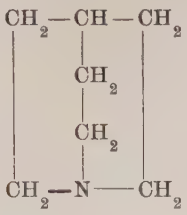
aufzubauen.

Die zweite Synthese würde in einer intramolekularen Alkylierung des Jodids



[24] Siehe hierzu *Rabe, Kindler* und *Wagner*, B. *55*, 532 [1922]; *Rabe* und *Riza*, A. *496*, 151 [1932]; *Gustav Hagen*, Dissertation, Hamburg 1934.

bestehen und zu dem niederen Ring-Homologen des in den China-Alkaloiden enthaltenen bicyclischen Ringsystems mit Brückenbindung, des Chinuclidins der Formel



führen, nämlich zu dem Hypo-chinuclidin oder nach der internationalen Nomenklatur dem 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan[25].

[25] Diese Verbindung haben vor kurzem *V. Prelog* und *E. Cercovnikov*, A. *525*, 292 [1936] aus dem Tetra-hydro-pyranyl-4-carbinol synthetisiert.

B. Experimenteller Teil

I. VERSUCHE ZUR SYNTHESE DES 4-OXYMETHYL-PIPERIDINS.

1. Bereitung der 2,6-Dioxy-pyridin-4-carbonsäure (Citrazinsäure).

a) Nach Sell und Easterfield[26].

Versuch 1.

215 g Citronensäure (1 Mol) wurde mit 180 g Harnstoff (2 Mol) in einem Kolben 2 Stunden auf 150 bis 160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt erstarrte beim Abkühlen und ging beim Behandeln mit heißer etwa 5-n-Sodalösung in Lösung. Aus dem Filtrat fiel das Amid durch Salzsäure aus. Es war genügend rein, so daß ich das in der Vorschrift (s. o.) angegebene mehrmalige Auflösen in Sodalösung und Ausfällen mit Essigsäure unterließ. Dann wurde das Amid durch Erhitzen mit 25prozentiger Kalilauge hydrolysiert und aus dem Hydrolysat, nach Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser, die Citrazinsäure mit Salzsäure ausgefällt. Das gelb gefärbte Rohprodukt brauchte ich für meine präparativen Zwecke nicht zu reinigen. Die Ausbeute schwankte zwischen 13 und 21% der Theorie.

b) Nach Behrmann und Hofmann[27].

Versuch 2.

Beim Arbeiten nach ihren Angaben erhielt ich eine reinere Säure mit besserer Ausbeute als bei a).

In einem 3-Liter-Kolben löste ich 500 g Citronensäure in 500 g Methanol auf, versah den Kolben mit Rückflußkühler und Chlorcalciumrohr und leitete in die kalte Lösung ohne Erwärmen gut getrocknetes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein[28]. Den gebildeten Tri-ester filtrierte ich ab. Hier änderte ich die Vorschrift ab, indem ich den Ester zur Entfernung des Lösungsmittels und des Chlorwasserstoffs im Vacuum bei einer Wasserbadtemperatur von

---

[26] Chem. Soc. *63*, 1035 [1893]; *65*, 28 [1895]; *68*, 1447 [1897].

[27] B. *17*, 2682 [1884].

[28] Nach meinen Erfahrungen empfiehlt es sich nicht, mehr als 500 g Citronensäure in einem Versuche zu verwenden, weil sonst leicht die Abscheidung des Di-esters erfolgt, ehe die alkoholische Lösung mit Chlorwasserstoff gesättigt ist.

50° trocknete, bis der Salzsäuregeruch verschwunden war. Dann wurde der Tri-ester mit konzentriertem wässerigem Ammoniak übergossen, er blieb drei Tage so stehen. Dabei schieden sich Kristalle ab. Die Reaktionsmasse, also Kristalle und Lösung, engte ich im Vacuum zu einem Sirup ein. Es hinterblieb das Triamid der Citronensäure. Zur Überführung in das Pyridinderivat erwärmte ich das Triamid mit 75prozentiger Schwefelsäure drei Stunden auf 150° (Temperatur des Ölbades etwa 160°). Diese Bedingungen müssen innegehalten werden, damit ein reines Produkt in guter Ausbeute entsteht. Schließlich goß ich nach der Vorschrift die schwefelsaure Lösung in Wasser. Am anderen Tage heberte ich die über den abgeschiedenen Kristallen stehende Mutterlauge ab. Die Ausbeute an gut ausgewaschener und getrockneter Citrazinsäure betrug 21 bis 23% der Theorie.

2. Bereitung der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure.

Im theoretischen Teil habe ich meine Bemühungen, bei der Umsetzung der Dioxysäure mit Phosphoroxychlorid ein im größeren Ausmaße anwendbares Verfahren aufzufinden, geschildert. Daher beschränke ich mich, aus einer Reihe von mir angestellter Versuche diejenigen anzuführen, aus denen die von mir ausgearbeitete Vorschrift hervorging.

Ich möchte die Bemerkung vorausschicken, daß stets sorgfältig bei 110° getrocknete Citrazinsäure benutzt wurde.

Versuch 3.

Ich arbeitete nach den Angaben von K. Bittner[29]. Er schreibt: „Die Dichlor-pyridin-4-carbonsäure gewinnt man etwas leichter, als nach der Vorschrift von A. Behrmann und Hofmann[30] in sehr guter Ausbeute, wenn man Citrazinsäure lediglich mit ihrer dreifachen Menge Phosphoroxychlorid 4 Stunden im Rohr auf 210° erhitzt."

Ich erhitzte 4,4 g Citrazinsäure mit 13 g Phosphoroxychlorid 4 Stunden im Rohr auf 250°. Dann spülte ich den Rohrinhalt mit Eiswasser auf Eis.

Die Reaktionsprodukte von drei solchen Versuchen wurden vereinigt und anschließend einer Wasserdampfdestillation unterworfen, Aus dem Destillat schied sich Dichlorsäure ab; weitere Mengen fielen beim Einengen des Destillates aus. Auch der Rückstand der Wasserdampfdestilation enthielt Dichlorsäure. Sie wurde durch Extraktion mit Aethanol gewonnen.

Die Gesamtausbeute betrug 6 g oder 36,7% der Theorie.

Versuch 4.

Da bei den nach Versuch 3 angestellten Versuchen viele Rohre aus Felsenglas sprangen, verwendete ich für die nächsten Versuche solche aus Durobax-Glas. Um ein gleichmäßiges Anheizen zu ermög-

[29] B. *35*, 2933 [1902]. Siehe auch *H. Meyer* und *v. Beck*, M. *36*, 734 [1915].
[30] B. *17*, 2694 [1884].

lichen, ersetzte ich den Schießofen durch ein Ölbad. — Bei den Einzelversuchen erhitzte ich jedesmal 10 g Citrazinsäure und 30 g Phosphoroxychlorid. Die Ausbeute stieg auf 60% der Theorie. Aber auch viele Bombenrohre aus Durobax-Glas hielten dem Druck nicht stand.

Versuch 5.

Um den Druck herabzusetzen, fügte ich Phosphorpentoxyd zum Reaktionsgemisch hinzu.

10 g Citrazinsäure, gut mit 10 g Phosphorpentoxyd vermengt, und 30 g Phosphoroxychlorid wurden in ein Bombenrohr aus Durobax-Glas gegeben. Das Rohr wurde 4 Stunden auf 210° im Ölbad erhitzt. Beim Öffnen des Rohres zeigte sich, daß der Druck erheblich niedriger war, als bei den vorigen Versuchen. Der Rohrinhalt wurde wieder mit Eiswasser auf Eis gespült und dieses Mal ohne Wasserdampfdestillation der feste Rückstand[31] nach Filtrieren mit Aethanol extrahiert. Aus dem Alkohol-Auszug schied Wasser die gebildete Dichlorsäure aus. — Ausbeute: 6,6 g das sind 58% der Theorie.

Versuche 6 bis 9.

Um die Citrazinsäure in größeren Mengen chlorieren zu können, versuchte ich im Autoklaven zu arbeiten.

Versuch 6.

20 g Citrazinsäure, 20 g Phosphorpentoxyd und 50 g Phosphoroxychlorid wurden drei Stunden auf 150° im Autoklaven erhitzt. Der Druck stieg auf 10 Atmosphären. — Ausbeute: 15,2 g das sind 61% der Theorie.

Versuch 7.

Es wurden die doppelten Mengen des vorigen Versuches verarbeitet. 40 g Citrazinsäure, 40 g Phosphorpentoxyd und 100 g Phosphoroxychlorid wurden im Autoklaven innerhalb einer Stunde auf 200° gebracht und während 1¾ Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Der Druck stieg auf ungefähr 15 Atmosphären. — Ausbeute: 28 g das sind 56,6% der Theorie.

Versuch 8.

Die Menge der zu chlorierenden Substanz wurde weiter vergrößert. Sie betrug jetzt die dreifache Menge des Versuches 6. So wurden 60 g Citrazinsäure mit 60 g Phosphorpentoxyd und 150 g Phosphoroxychlorid im Autoklaven zwei Stunden auf 200° erhitzt. Die Anheizdauer betrug ¾ Stunden. Der Druck stieg auf 23 Atmosphären.

Bei der Aufarbeitung wählte ich zur Extraktion des festen Rückstandes einerseits Aceton, andererseits Eisessig. Beide übertrafen das Aethanol aber nicht. Daher kehrte ich für die folgenden Versuche zum Aethanol als Lösungsmittel zurück.

Ausbeute: 40 g das sind 54% der Theorie.

[31] Oft waren letzte Reste des Reaktionsproduktes schwer aus dem Rohr herauszubringen. Dann war es zweckmäßig, die Anteile in Ammoniak aufzulösen und aus der ammoniakalischen Lösung durch Säure wieder auszufällen.

Versuch 9.

Dieser Versuch sollte zeigen, ob sich die Menge des Phosphoroxychlorides vermindern läßt. Denn durch die Zugabe von Phosphorpentoxyd wird die Hydrolyse des Phosphoroxychlorids vermieden; daher dürfte ein großer Überschuß desselben nicht notwendig sein. Der Versuch fiel positiv aus.

Je 65 g Citrazinsäure und Phosphorpentoxyd wurden mit 130 g Phosphoroxychlorid umgesetzt. Dauer des Anheizens auf 180 bis 200°: eine Stunde. Dauer des Erhitzens bei 200°: zwei Stunden. Der Druck stieg auf 30 Atmosphären. — Ausbeute: 42,5 g das sind 53% der Theorie.

Vorschrift:

Auf Grund der beschriebenen und der weiteren hier nicht aufgenommenen Versuche möchte ich folgende Vorschrift geben:

80 g Citrazinsäure werden mit der gleichen Gewichtsmenge P_2O_5 und der zweifachen Gewichtsmenge $POCl_3$ im Autoklaven im Verlauf einer Stunde auf 180° und dann während zwei Stunden auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Eiswasser übergossen und mit einem Glasstab gut durchgearbeitet. Dabei erwärmt sich die Reaktionsmasse und wird langsam breiig. Durch Filtrieren gewinnt man die Dichlorsäure und kohlige Nebenprodukte. Das Filtrat wird verworfen, da es praktisch keine Dichlorsäure enthält. Das Rohprodukt wird mit Aethanol erschöpfend ausgekocht. Die so anfallenden Lösungen werden durch einen Heiztrichter filtriert. Beim Erkalten scheidet sich Dichlorsäure in harten Kristallen ab. Aus den alkoholischen Mutterlaugen gewinnt man durch Einengen und schließlich durch Zusatz von Wasser weitere Mengen der Dichlorsäure. Die zuerst anfallende Säure ist schwach gelb, die später anfallende aber hellbraun gefärbt. Auch diese kann nach gutem Auswaschen mit kaltem Wasser ohne weitere Reinigung für die Reduktion benutzt werden.

Die Ausbeute betrug durchschnittlich 80% der Theorie.

3. Darstellung des 4-Oxymethyl-2,6-dichlorpyridins.

Ähnlich wie für die Bereitung der Dichlor-pyridincarbonsäure aus der Dioxysäure habe ich auch für die Reduktion der Dichlorsäure zu dem Dichloralkohol nach einer guten Vorschrift gesucht. Zu dem Zwecke habe ich 56 Einzelversuche angestellt. Von ihnen beschreibe ich im folgenden die für die Erarbeitung der Vorschrift wichtigsten.

Spreckelsen hat in seiner Dissertation diese Reduktion erstmalig beschrieben, aber keine Angaben über die Ausbeute gemacht. Um die Unterschiede und Fortschritte bei der Ausarbeitung der Versuchsbedingungen herauszustellen, führe ich jedesmal die Ausbeute mit an.

Versuch 11.

In einem Kölbchen bereitete ich eine Aufschlämmung von 1 g Dichlorcitrazinsäure in 20 ccm 30prozentiger Salzsäure. Dann trug ich

unter Schütteln des Kölbchens im siedenden Wasserbade im Verlauf einer Stunde 5 g Zinnfolie ein. Nach einer weiteren Stunde fortwährenden Schüttelns wurde der Versuch unterbrochen. Aus der Reaktionsflüssigkeit, die vom unangegriffenen Zinn befreit war, fiel bei Verdünnen mit Wasser eine geringe Menge des Dichloralkohols aus, die gerade für eine Schmelzpunktsbestimmung reichte. Ich fand den Schmelzpunkt bei 130°, wie verlangt. Aus dem Filtrat konnte ich nach Entzinnen und Eindampfen keinen Dichloralkohol mehr erhalten.

Versuch 12.

Nach den Beobachtungen bei Versuch 11 wurde das vorhandene Präparat Zinnfolie nur sehr langsam von der Säure angegriffen, es war also sehr reines Zinn. Weniger rein war das vorhandene granulierte Zinn. Von ihm nahm ich für alle folgenden beschriebenen Versuche. Es wurde von der Salzsäure besser und gleichmäßig gelöst.

Mit 5 g granuliertem Zinn und 20 ccm 30prozentiger Salzsäure behandelte ich 1 g der Dichlorcitrazinsäure wie bei Versuch 11. Nach 2½stündiger Einwirkung filtrierte ich vom unverbrauchten Zinn ab. Dessen Menge betrug 2,5 g. Auch hier benutzte ich die geringe Löslichkeit des Dichloralkohols in Wasser für seine Abtrennung. Nach der Vorschrift von *Spreckelsen* (s. o.) setzte ich Alkali zur Reaktionsflüssigkeit bis zur beginnenden Abscheidung von Zinnoxydul-hydrat, nahm die Trübung mit wenig Salzsäure weg und ließ 12 Stunden stehen. Es waren 0,07 g des Alkohols ausgefallen, das sind 8% der Theorie.

Versuch 13.

Bei diesem Versuch wurde die Zinnmenge verkleinert. Ferner isolierte ich den entstandenen Alkohol durch Ausschütteln mit Aether. 5 g Dichlorsäure behandelte ich mit 12,5 g granuliertem Zinn unter den Bedingungen von Versuch 12. Aus der verdünnten sauren Reaktionsflüssigkeit konnte ich den gebildeten Alkohol durch Ausschütteln mit Aether vollkommen gewinnen. Denn aus der mit Alkali versetzten, ausgeätherten Lösung wurden durch nochmaliges Ausäthern keine weiteren Mengen des Dichloralkohols gewonnen.

Der Aetherrückstand gab beim Umkristallisieren aus Wasser 0,4 g Dichloralkohol oder 8,7% der Theorie.

Versuch 14.

Von diesem Versuch an ersetzte ich das Umschütteln durch Rühren mit einem Rührwerk.

5 g Dichlorsäure wurden in 125 ccm 30prozentiger Salzsäure aufgeschlämmt und wie bei den vorigen Versuchen allmählich mit 12,5 g granuliertem Zinn versetzt. Nach 2½Stunden war die Dichlorsäure in Lösung gegangen. Nach Abfiltrieren vom unveränderten Zinn und Zusatz von Wasser fielen 0,5 g unangegriffener Dichlorsäure aus. Aus dem Filtrat wurde durch Ausäthern 0,75 g Substanz vom Schmelzpunkt 127° isoliert. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren

aus Wasser. So wurde 0,45 g Dichloralkohol vom Schmelzpunkt 133° gewonnen, das sind 9,8% der Theorie.

Versuch 15.

Gegenüber Versuch 14 wurde zweierlei geändert: 1. wurde die Dichlorsäure vollkommen in Lösung gebracht und sodann alles Zinn auf einmal zugegeben, und 2. wurde die Menge des Zinns herabgesetzt.

10 g Dichlorsäure lösten sich beim Rühren im Verlauf einer Stunde in 250 ccm 30% HCl auf. Nun gab ich 16 g granuliertes Zinn auf einmal hinzu, unterbrach nach zwei Stunden, filtrierte vom unangegriffenen Zinn ab, verdünnte mit Wasser, wobei 0,5 g unveränderter Dichlorsäure ausfielen. Nach Filtrieren hiervon aetherte ich schließlich aus. Der Rückstand der aetherischen Lösung war stark sauer. Daher versetzte ich ihn mit einer Kaliumcarbonat-Lösung zur Neutralisation, wobei ein zinnhaltiger Niederschlag auftrat. Niederschlag und Filtrat wurden mit Aether behandelt, ich erhielt 1,5 g Dichloralkohol. Nach Umkristallisieren aus Wasser blieben 1,3 g vom Schmelzpunkt 133°. Berücksichtigt man, daß 0,5 g Dichlorsäure zurückgewonnen waren, so ist die Ausbeute 17,2 bzw. 14,9% der Theorie.

Versuch 16.

Ich setzte die Reduktionszeit von 2 auf 1½ Stunden herab. Sonst blieb alles unverändert gegenüber Versuch 15.

Bei Verwendung von 20 g Dichlorsäure erhielt ich 1 g unverändertes Ausgangsmaterial und 4,8 g durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigten Dichloralkohol, das sind 29% der Theorie.

Versuch 17.

Das weitere Herabsetzen der Reduktionsdauer gab ein noch besseres Resultat. Es wurde zwar mehr Ausgangsmaterial zurückgewonnen, aber auch erheblich mehr an Dichloralkohol gebildet.

20 g Dichlorsäure wurden 1 Stunde, sonst aber unter denselben Bedingungen wie bei Versuch 16 der Reduktion unterworfen. Ich erhielt 2 g unverändertes Ausgangsmaterial und 6,3 g gereinigten Dichloralkohol, das sind 36,4% der Theorie.

Versuch 18 als Vorschrift.

Man bringt 20 g Dichlor-pyridin-4-carbonsäure in 500 ccm 30prozentiger Salzsäure in einem Kolben unter Rühren mit einem Rührwerk und Erwärmen im siedenden Wasserbade zur Lösung. Nun setzt man 30 g granuliertes Zinn auf einmal hinzu und überläßt das Reaktionsgemisch 1 Stunde diesen Bedingungen. Dann filtriert man vom unveränderten Zinn ab und engt das Filtrat unter Minderdruck (Wasserstrahlpumpe) ein. Zweckmäßig vereinigt man die auf diese Weise erhaltenen Lösungen von zwei Reduktionsversuchen, verdünnt mit Wasser (etwa auf 500 ccm), läßt über Nacht stehen, filtriert von etwa ausgefallener, unangegriffener Dichlorsäure ab und extrahiert schließlich mit Aether. (Wendet man hierzu einen „Steudel-Apparat"

an, so erkennt man das Ende der Extraktion daran, daß der über der wässerigen Flüssigkeit stehende Aether völlig farblos und schlierenfrei wird.) Man engt die so gewonnene aetherische Lösung anfangs bei gewöhnlichem und dann bei Minderdruck ein. Beim Stehen bildet sich ein Kristallbrei. Bei Zugabe des gleichen Volumens Wasser lösen sich die Kristalle auf; aus der Lösung scheidet sich Öl ab, das allmählich in einen Brei übergeht und schließlich beim Stehen im Eisschrank kristallin wird. Man filtriert ab und wäscht mit wenig Wasser nach. Durch Umkristallisieren aus stark verdünntem Alkohol erhält man ganz reines 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridin.

Die Ausbeute betrug im günstigsten Falle 36% der Theorie.

Eigenschaften des 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridins.

Außer den Löslichkeitsverhältnissen, die bei den Versuchen 11 bis 18 aufgeführt und verwendet sind, gebe ich noch den Schmelzpunkt an. Er liegt bei 133°. Ich habe also die Angaben von *Spreckelsen* bestätigen können.

Zu dem gleichen Alkohol ist, wie schon im theoretischen Teil erwähnt, *R. Graf*[32] gekommen. Er ging ebenfalls von der 2,6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure aus, beschritt aber, wie oben angegeben, einen anderen Weg.

Er fand einen etwas niedrigeren Schmelzpunkt als Spreckelsen, nämlich bei 131 bis 132°.

4. Weitere Versuche zur Reduktion der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure.

a) Mittels Elektrolyse an einer Bleikathode.

Diese elektrochemische Reduktionsmethode suchte ich bei der 2,6-Dichlorsäure anzuwenden[33]. Aber weder in wässeriger, noch in alkoholischer Schwefelsäure war eine Reduktion auf diesem Wege zu erreichen.

Versuch 19.

In Anlehnung an Angaben von *Mettler*[34] bestand die Kathodenflüssigkeit aus einer Lösung von 10 g Dichlorsäure in einer Mischung von 80 ccm Wasser und 200 ccm konzentrierter Schwefelsäure. Bei der Aufarbeitung schied sich aus der Kathodenflüsigkeit beim Verdünnen und Neutralisieren nur unverändertes Ausgangsmaterial ab. Aus dem Filtrat wurden durch Ausschütteln mit Aether keine organischen Substanzen mehr erhalten.

Versuch 20.

Die Kathodenflüssigkeit bestand bei diesem Versuch aus einer Lösung von 10 g Dichlor-citrazinsäure in 120 g Aethanol und 180 ccm conc. Schwefelsäure. Sonst waren die Versuchsbedingungen dieselben wie bei Versuch 19. Die Temperatur wurde durch Kühlen auf 30°

[32] J. pract. Chem. *134*, 177 und 186 [1932].
[33] Siehe *Tafel*, B. *34*, 258 [1901]; B. *37*, 3187 [1904].
[34] B. *37*, 3692 [1904]; B. *38*, 1745 [1905]; B. *39*, 2933 [1906].

gehalten. Die Versuchsdauer betrug $5^1/_2$ Stunden. Bei der Aufarbeitung der Kathodenflüssigkeit isolierte ich den Aethylester der Dichlorsäure, der in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums bei 60° schmolz. Dichloralkohol war selbst nach dem Verseifen der zurückgewonnenen Substanz nicht aufzufinden.

b) Mittels katalytisch angeregten Wasserstoffs.

Ich habe unter drei voneinander verschiedenen Bedingungen das Einwirken von katalytisch angeregtem Wasserstoff auf die Dichlorsäure untersucht. Katalysator war bei den beiden Versuchen in saurer Lösung Palladiummohr, bei dem Versuch in alkalischer Lösung auf $BaCO_3$ niedergeschlagenes Palladium-hydroxydul. Die beiden Versuche in saurer Lösung unterscheiden sich dadurch, daß ich bei dem einen Versuch in verdünnter Schwefelsäure, bei dem anderen in Eisessig arbeitete.

In saurer Lösung beobachtete ich keine Einwirkung. Dagegen bildete sich in alkalischer Lösung unter Ersetzen des Chlors durch Wasserstoff die *Isonikotinsäure.*

Versuch 21.

Eine Aufschlämmung von 6 g Dichlorsäure in 100 g 10prozentiger Schwefelsäure wurde mit Pd-Mohr in der Schüttelbirne unter Wasserstoffatmosphäre in der üblichen Weise behandelt. Aufnahme von Wasserstoff fand nicht statt, auch nicht nach Zugabe von weiteren Mengen des Katalysators.

Versuch 22.

Eine Lösung von 6 g Dichlorsäure in Eisessig schüttelte ich in einer Atmosphäre von Wasserstoff in Anwesenheit von Pd-Mohr. Auch hier wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

Versuch 23.

In eine Lösung von 9,6 g KOH in 385 g Methanol gab ich 10 g Dichlorsäure und 20 g des nach Versuch 25 bereiteten Katalysators, d. h. Palladium-hxdroxydul niedergeschlagen auf $BaCO_3$. Die Reduktion verlief sehr glatt unter Aufnahme des berechneten Volumens Wasserstoff. Ich filtrierte vom Katalysator ab, setzte Wasser zum Filtrat, destillierte das Methanol ab und neutralisierte mit Essigsäure. Aus der neutralen Lösung fällte ich nach Angaben von *Rabe* und *Kindler*[35] ein Kupfersalz aus. Nach Zersetzen desselben mit Schwefelwasserstoff und Filtrieren von Kupfersulfid konnte ich aus dem Filtrat eine Säure vom Schmelzpunkt 307° (im zugeschmolzenen Rohr), also Isonikotinsäure isolieren.

5. Reduktion des 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridins zu 4-Oxymethyl-pyridin.

Um in Halogen-haltigen organischen Verbindungen den Halogengehalt zu bestimmen, haben *Busch* und *Stöve*[36] elementaren Wasser-

[35] B. *52*, 1847 [1919].
[36] B. *49*, 1056 [1906].

stoff, Palladium-hydroxydul, niedergeschlagen auf $CaCO_3$, als Katalysator und aethyl-alkoholisches Kali benutzt. Für meine präparativen Zwecke hielt ich mich anfangs streng an die gegebene Vorschrift. Um gute Ausbeuten zu erhalten, mußte ich jedoch einige Abänderungen vornehmen. Erstens ersetzte ich das den Katalysator tragende $CaCO_3$ durch $BaCO_3$ in Berücksichtigung der Löslichkeiten des Chlorids und des Sulfates von Ca und von Ba in Wasser und in Aethanol, weil man zweckmäßig die Isolierung des gebildeten Oxymethyl-pyridins über sein in Aethanol lösliches Hydrochlorid mit Hilfe der Alkohol-Extraktion leitet. Zweitens mußte an die Stelle des aethyl-alkoholischen Kalis das methyl-alkoholische treten, weil nach meinen Beobachtungen das erstere auch im frisch dargestellten Zustande zwei Nebenwirkungen hatte: Es verschmierte den Katalysator und rief eine Verfärbung der Reduktionsflüssigkeit hervor. Beide Nebenwirkungen treten bei Verwendung von methyl-alkoholischem Kali nicht auf[37]. Drittens setzte ich die absolute Menge des Kalis und die Konzentration herab. Die oben genannten Autoren wenden nämlich einen Überschuß von 10prozentigem alkoholischem Kali an; ich dagegen nahm 2,2 Mol KOH auf 1 Mol Dichloralkohol in 2,5prozentiger methyl-alkoholischer Lösung. Viertens beschleunigte ich den Eintritt der Wasserstoffaufnahme durch Hinzufügen einer Spur von Palladium-Mohr.

Man hätte vermuten können, daß das Ersetzen von Chlor durch Wasserstoff allein durch Anwendung von Palladiummohr als Katalysator zu erreichen sei. Aber ein besonderer Versuch widerlegte diese Vermutung.

Aus der Reihe meiner zahlreichen Versuche zur Reduktion teile ich im folgenden sechs mit. Von ihnen sind die Versuche 25 bis 29 diejenigen, bei denen Palladium-hydroxydul auf $BaCO_3$ als Katalystator diente. Versuch 30 ist der mit Pd-Mohr als Katalysator ausgeführte. Für die Herstellung des Palladium-hydroxydul-katalysators nehme ich Versuch 24 voraus.

Als *Arbeitsvorschrift* schlage ich vor, die Mengen nach Versuch 29 und die Aufarbeitung nach Versuch 26 zu wählen.

Versuch 24.

Herstellung des Palladium-hydroxydul-Bariumcarbonat-Katalysators.

50 g frisch gefälltes Bariumcarbonat werden wie bei *Busch* und *Stöve* in Wasser suspendiert, und die klare Lösung von 1 g $PdCl_2$ (in 5 ccm Wasser und der hinreichenden Menge verdünnter Salzsäure, um die Hydrolyse zu verhindern) zugesetzt. Die weitere Behandlung geschieht nach den Angaben der Literatur[38]. Ich benutzte ein gut ausgewaschenes und bei 110° getrocknetes Katalysator-Präparat.

Versuch 25.

Bei diesem Versuch verwendete ich noch den auf $CaCO_3$ nieder-

[37] Siehe Fußnote 14.
[38] B. 49, 1063 [1906].

geschlagenen Katalysator, den ich nach den Angaben von *Busch* und *Stöve* gewonnen hatte.

5 g dieses Katalysators, 1,25 g Dichloralkohol, 30 ccm Aethanol und 50 ccm 10prozentiges frisch hergestelltes aethyl-alkoholisches Kali wurden in einer Birne bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck mit elementarem Wasserstoff geschüttelt. Als kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde, filtrierte ich vom Katalysator ab, setzte zum Filtrat Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion hinzu, destillierte den Alkohol ab und gab zur wässerigen Lösung Ammoniumcarbonatlösung. Hierbei fiel $CaCO_3$ aus. Nach Filtrieren versetzte ich die Lösung mit überschüssiger Natronlauge und schüttelte mit Aether aus. Die aetherische Lösung hinterließ wenige Tröpfchen eines gelben Öles, das leicht wasserlöslich war.

Versuch 26.

5 g meines $BaCO_3$-Pd-Katalysators, 2,6 g Dichloralkohol, 50 ccm Aethanol und 100 ccm 10prozentiges frisch bereitetes aethyl-alkoholisches Kali wurden wie bei dem vorigen Versuch behandelt. Die Wasserstoffaufnahme begann erst nach ½ Stunde, war aber dann in 5 Minuten beendet. Aufgenommen wurden 600 ccm Wasserstoff (statt berechnet 700 ccm). Aus der Reaktionslösung wurde das Barium mit Schwefelsäure gefällt. Die weitere Aufarbeitung geschah wie bei Versuch 25. Beim Ausäthern beobachtete ich eine starke Verfärbung der aetherischen Lösung. Nach Abdampfen des Aethers hinterblieb ein Öl, welches beim Anreiben mit Aether zum größten Teil zu farblosen Kristallen erstarrte. Sie ließen sich aus Aether-Petrolaether umkristallisieren.

Das so gereinigte Präparat des Oxymethyl-pyridins führte ich mit alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid über, um die Löslichkeitsverhältnisse dieses Salzes im Hinblick auf Isolierung und Reinigung kennen zu lernen.

Das *Hydrochlorid* ist in heißem Aethanol gut löslich. Es kann aus Aethanol, noch besser aus Amylalkohol umkristallisiert werden.

Versuch 27.

Von diesem Versuch an nahm ich Methanol statt Aethanol als Lösungsmittel.

10 g Dichloralkohol, 20 g meines Palladiumhydroxydul-Katalysators und 200 g 10prozentiges methyl-alkoholisches Kali wurden wie bei Versuch 25 in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Der Wasserstoffverbrauch betrug 2,3 l (statt berechnet 2,7 l). Die Reduktionsflüssigkeit blieb im Unterschied zu den voraufgegangenen Versuchen mit aethylalkoholischem Kali farblos.

Die *Aufarbeitung* geschah in folgender Weise: Die vom Katalysator abfiltrierte alkoholische Lösung versetzte ich zuerst mit Wasser und dann mit Salzsäure bis zur sauren Reaktion. Dann destillierte ich den Alkohol ab und entfernte das aus dem Katalysator-Träger herausgelöste Barium quantitativ durch Schwefelsäure. Nach dem Abfiltrieren von Bariumsulfat wurde die salzsaure Lösung

im Vacuum (Wasserbadtemperatur 60 bis 65°) zur Trockne eingedampft. Das hinterbliebene Gemenge von Kaliumchlorid und organischer Substanz wurde nach sorgfältigem Trocknen (im Vacuum bei 50°) mit absolutem Aethanol erschöpfend extrahiert. Nach Einengen der Lösungen erhielt ich das organische Salz, welches durch Umkristallisieren in Amylalkohol gereinigt wurde. Ausbeute: 5,9 g 4-Oxymethyl-pyridiniumchlorid oder 71% der Theorie.

Versuch 28.

Bei diesem Versuch wendete ich so viel einer 5prozentigen methylalkoholischen Kalilösung an, daß auf 1 Mol Dichloralkohol 4 Mol KOH kamen. Außerdem setzte ich dem Reduktionsgemisch noch eine Spur Palladiummohr hinzu.

3 g Dichloralkohol, 5 g Katalysator und eine Spur Pd-Mohr wurden mit 100 g 5prozentigem alkoholischem Kali in die Schüttelbirne gebracht und wie bei den vorigen Versuchen hydriert. Wasserstoffaufnahme: 660 ccm (statt berechnet 810 ccm). — Ausbeute: 1,9 g Hydrochlorid, das sind 76,5% der Theorie.

Versuch 29.

Schließlich nahm ich nur noch 2,2 Mol KOH auf 1 Mol Dichloralkohol in 2,5prozentiger methylalkoholischer Lösung.

9,1 g Dichloralkohol, 20 g Katalysator, eine Spur Pd-Mohr und 300 g 2,5prozentiges methylalkoholisches Kali wurden in das Hydriergefäß gebracht. Die Wasserstoffaufnahme betrug 2 l (statt 2,5 l berechnet).

Ausbeute: 4,9 g durch Umkristallisieren aus Amylalkohol gereinigtes 4-Oxymethyl-pyridiniumchlorid, das sind 65,1% der Theorie.

Versuch 30.

Bei diesem Versuch wendete ich als Katalysator nur Palladiummohr an. Und zwar kamen auf 10 g Dichloralkohol so viel Palladiummohr, wie aus 1 g $PdCl_2$ hervorgehen. Obwohl 2,5prozentiges und 2,2-äquivalentes methylalkoholisches Kali zugegen war, wurde kein Wasserstoff aufgenommen und Chlor ließ sich nicht in der Reaktionsflüssigkeit nachweisen. Die angewendete Menge des Dichloralkohols wurde praktisch zurückgewonnen.

6. 4-Oxymethyl-pyridin.

Aus dem bei den Reduktionsversuchen anfallenden Hydrochlorid setzt man die Base zweckmäßig in alkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Natrium-aethylat in Freiheit. Sofort fällt dabei Natriumchlorid aus. Nach Filtrieren hinterläßt die alkoholische Lösung beim Einengen das 4-Oxymethyl-pyridin als ein leicht erstarrendes Öl. Die Kristalle reinigte ich durch Umkristallisieren aus Aether-Petrolaether.

Analyse[39]:

[39] Diese und die folgenden Analysen wurden im Laboratorium für Mikrochemie von Dr. Tiedcke-Hamburg ausgeführt.

Einwaage	H_2O	CO_2	% H	% C
3,088 mg	1,775 mg	7,497 mg	6,43	66,21
3,661 „	2,085 „	8,878 „	6,37	66,14
berechneter C- und H-Prozentgehalt:			6,47	66,02

Stickstoff-Bestimmung:

Einwaage: 4,216 mg ccmN: 0,4459 (korr. 16,5°, 761 mm_{Hg})

% N_2 gefunden: 12,53

% N_2 berechnet: 12,84

Das *Oxymethyl-pyridin* kommt aus Aether in farblosen, derben Kristallen vom unscharfen Schmelzpunkt 47 bis 50°. Es ist in Wasser und auch Aethanol sehr leicht, in warmem Aether leicht, in kaltem Aether schwer löslich und in Petrolaether unlöslich. An der Luft zerfließt die Base. Ihre wässerige Lösung bläut Lackmus stark. Außerdem verfärbt sie sich, und zwar in festem Zustande in rötlich-lila, rascher in Lösung unter Braunfärbung.

Das *Hydrochlorid* kommt aus Aethanol oder aus Amylalkohol in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 175°. Wie die freie Base, so zieht auch ihr Hydrochlorid, wenn auch langsamer, Wasser an.

Chlorbestimmung:

Einwaage: 0,0607 g gef. AgCl 0,0608 g % Cl: 24,78 (24,35 Th.)

Der *Benzoëester* entsteht bei Einwirkung von Benzoylchlorid auf die benzolische Lösung des 4-Oxymethyl-pyridins. Zweckmäßig kocht man eine Stunde am Rückflußkühler. Dabei scheidet sich der Ester als salzsaures Salz ab. Die aus dem Salz in Freiheit gesetzte Base war ein zähflüssiges Öl. Da es durch Anreiben mit Aether nicht zum Erstarren zu bringen war, führte ich es in das Pikrat über.

Das *Pikrat des Benzoëesters* scheidet sich aus heißem Alkohol in Form gelber Nadeln vom Schmelzpunkt 186° ab.

Stickstoffbestimmung:

Einwaage: 4,924 mg cc N_2 0,5332 (korr. 17,5°, 761 mm_{Hg})

% N_2 gefunden: 12,37

% N_2 berechnet: 12,65

Das *Jodmethylat* des 4-Oxymethyl-pyridins zeigte keine Neigung zur Kristallisation. Ich sah daher von seiner näheren Charakterisierung ab.

7. Reduktion des 4-Oxymethyl-pyridins zu 4-Oxymethyl-piperidin.

Die Reduktion verlangt die Anwesenheit des Platinmohres, eines Katalysators, der für Kernhydrierungen wirksamer ist als Palladiummohr.

Merkwürdigerweise mißlangen meine Versuche in salzsaurer Lösung[40]; sie glückten erst in schwefelsaurer Lösung, und zwar mit

[40] Siehe Dissertation *Volger*, Hamburg 1930, S. 53, Vorschrift 2.

Hilfe von besonders wirksamem Platinmohr bei erhöhtem Druck (3 Atmosphären) und erhöhter Temperatur (65°). Siehe Versuche 31 bis 33.

Versuch 31.

1 g 4-Oxymethyl-pyridin wurde in 100 ccm Salzsäure gelöst und mit Platinmohr (hergestellt nach *G. Volger*[41]) unter Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bei gewöhnlicher Temperatur und gewöhnlichem Druck. Es wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

Versuch 32.

Den Versuch 31 wiederholte ich mit der einen Abänderung, daß im Skita-Apparat der Wasserstoff mit einem Druck von 3 Atmosphären in die Birne gepreßt wurde. Nach 7stündigem Schütteln war die berechnete Menge Wasserstoff verbraucht. Die saure Reaktionsflüssigkeit filtrierte ich vom Katalysator ab, dampfte bei starkem Minderdruck ein und trocknete im Vacuum. Aus dem hinterbleibenden Sirup setzten sich an der Gefäßwand Kristalle ab. Ich konnte sie durch Alkohol-Aether abtrennen. Es waren 0,1 g einer Substanz, die bei 168° schmolz und sich als das Hydrochlorid der nicht hydrierten Pyridinbase erwies. Die alkoholisch-ätherische Mutterlauge hinterließ beim Eindampfen Kristalle des Hydrochlorides der Piperidinbase. Sie waren hygroskopisch und wurden bei den späteren Versuchen mit in die freie Base übergeführt.

Versuch 33.

Nun unterwarf ich eine größere Menge des 4-Oxymethyl-pyridins in derselben Apparatur denselben Bedingungen wie bei Versuch 32.

10 g Hydrochlorid des Oxymethyl-pyridins wurden in 250 ccm 5prozentiger Salzsäure gelöst und mit Platinmohr bei einem Druck von 3 Atmosphären unter Wasserstoff geschüttelt. Es wurde nichts hydriert!

Versuch 34.

Nun steigerte ich die Versuchstemperatur auf 65° und behielt den Druck von 3 Atmosphären bei. Auch jetzt trat keine Hydrierung ein.

Versuch 35.

Endlich kam ich zum Ziel, als ich erstens nicht mehr in salzsaurer, sondern in schwefelsaurer Lösung arbeitete und zweitens das Platinmohr nach der Anweisung von *Volger* aktiviert hatte (s. o.). Bedingungen bei der Hydrierung: 6 g 4-Oxymethyl-pyridin werden mit 250 ccm verdünnter Schwefelsäure (mit einem Gehalt von 2,94 g Schwefelsäure) und 0,5 g (nach *Volger* aktiviertem) Platinmohr in eine Hydrierbirne gegeben und bei 3 Atmosphären Wasserstoffdruck sowie bei 65° 2 Stunden geschüttelt. Nach dieser Zeit war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen.

---

[41] Dissertation, Hamburg 1930.

Aufarbeitung: Die gebildete Piperidinbase isolierte ich in Form des Hydrochlorides, nachdem ich zuvor die Schwefelsäure, genau wie oben beim Versuch 27, quantitativ entfernt hatte. Dann engte ich die salzsaure Lösung im Vacuum ein und trocknete schließlich den Rückstand im Vacuumexsikkator über Kali. Den außerordentlich hygroskopischen Rückstand, bestehend aus 5 g Oxymethyl-piperidiniumchlorid, nahm ich in Aethanol auf. Die alkoholische Lösung schüttelte ich mit der berechneten Menge Silbercarbonat, filtrierte und dampfte das Filtrat unter Minderdruck ein. Den öligen Rückstand unterwarf ich — immer unter Vermeidung der Luftfeuchtigkeit — der fraktionierten Destillation im Vacuum.

Der ölige Rückstand betrug 3,3 g, das sind 96,6% der Theorie.

8. 4-Oxymethyl-piperidin.

Diese Substanz ist zwar in kristallinischem Zustande zu erhalten, sie ist aber von so außerordentlich großer Hygroskopizität, daß bei der Elementaranalyse nur annähernd stimmende Werte erhalten wurden.

Das bei der Darstellung anfallende Öl erstarrt allmählich zu farblosen Kristallen. Wegen der erwähnten selten großen Hygroskopizität bestimmte ich deren Schmelzpunkt durch Einstellen der Destillationsvorlage in Wasser und Anwärmen des Wasserbades. So fand ich ein unscharfes Schmelzen zwischen 56 und 62°. Der Siedepunkt liegt bei 10 mm $_{Hg}$ bei 118 bis 120°, die Badtemperatur betrug 147°. Die Piperidinbase hat einen unangenehmen spermaähnlichen Geruch.

Analyse:

Einwaage	H_2O	CO_2	% H	% C
3,900 mg	3,970 mg	8,870 mg	11,39	62,03
	berechneter	Prozentgehalt:	11,37	62,56

Stickstoff-Bestimmung:

Einwaage: 8,257 mg, N-Vol: 0,8428 ccm (korr. 21,5°, 757 mm $_{Hg}$)

% N_2 gefunden: 11,78

% N_2 berechnet: 12,16

II. VERSUCHE ZUR AUFKLÄRUNG DES REAKTIONSMECHANISMUS BEI DER REDUKTION DER 2,6-DICHLOR-PYRIDIN-4-CARBONSÄURE ZUM 2,6-DICHLOR-4-OXYMETHYL-PYRIDIN.

1. Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf Isonikotinsäure.

Versuch 36.

4,3 g Isonikotinsäure, die ich mir nach Versuch 22 selbst bereitet hatte, löste ich unter Rühren in 125 ccm 30prozentiger Salzsäure. Dann ließ ich 8 g granuliertes Zinn eine Stunde in der bei Versuch 17 beschriebenen Weise einwirken. Nach Entzinnen dampfte ich die

Lösung ein, nahm den Rückstand in wenig Wasser auf, gab Alkali im Überschuß zu und schüttelte erschöpfend mit Aether aus. Der Aetherrückstand zeigte den typischen Geruch des 4-Oxymethyl-pyridins und ging bei Behandeln mit alkoholischer Salzsäure in ein Hydrochlorid über, das sich durch den Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als das Hydrochlorid des 4-Oxymethyl-pyridins erwies.

Die Rohausbeute an Hydrochlorid betrug 0,1 g oder 3,4% der Theorie. In der ausgeätherten Lösung wies ich die Anwesenheit von unveränderter Isonikotinsäure mit Hilfe des Kupfersalzes nach. Ich isolierte über dieses Salz hinweg 1,9 g Isonikotinsäure.

2. Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf Nikotinsäure.

Versuch 37.

10 g Nikotinsäure behandelte ich mit 250 ccm 30prozentiger Salzsäure und 16 g granuliertem Zinn wie bei Versuch 17. Nach Entzinnen machte ich stark alkalisch (mit KOH) und unterwarf diese Lösung einer Aether-Extraktion im Steudel-Apparat. Der Aether hinterließ nach Einengen eine geringe Menge einer Substanz, die nach Aminen roch und teilweise kristallin erstarrte. Die kristallinen Anteile waren wohl das Kalium der Nikotinsäure; denn bei Veraschen auf dem Platinspatel hinterblieb ein Glührückstand, der auf Lackmus basisch reagierte. Die alkalische, mit Aether behandelte Lösung verarbeitete ich auf Nikotinsäure. Von ihr isolierte ich über das Kupfersalz die Hälfte der angewendeten Nikotinsäure.

Im Gegensatz zum Versuch mit Isonikotinsäure, einer Pyridin-4-carbonsäure, konnte ich also aus der Nikotinsäure, einer Pyridin-3-carbonsäure, durch Einwirkung von Zinn und Salzsäure keinen Alkohol gewinnen.

LEBENSLAUF.

Ich, Liselotte Wilhelm, wurde am 5. Dezember 1910 als Tochter des Kaufmanns Eduard Wilhelm und seiner Frau Emilie, geb. Kellinghusen, in Hamburg geboren. Hier besuchte ich ab Ostern 1917 das Heilwig-Lyzeum, welches ich Ostern 1927 mit dem Zeugnis der Obersekunda-Reife verließ. Von Ostern 1927 bis Ostern 1930 besuchte ich die Helene-Lange-Oberrealschule in Hamburg. Diese verließ ich mit dem Zeugnis der Reife und studierte vom Sommersemester 1930 an Naturwissenschaften, insbesondere Chemie, an den Universitäten Freiburg (4 Semester), Hamburg (1 Semester), Rostock (2 Semester) und Hamburg (seit Wintersemester 1933). Ferner volontierte ich in den Semesterferien 1934 in einem Laboratorium für Nahrungsmittelchemie in Berlin. Das erste Verbandsexamen bestand ich im Oktober 1932, das zweite Verbandsexamen im Oktober 1934 in Hamburg. Seit Februar 1935 war ich mit der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen und Übungen der folgenden Dozenten:

in Freiburg: v. Hevesy, Mie, Kohlschütter, Oltmanns, Staudinger, Zintl;

in Rostock: Bachér, v. Guttenberg, Stoermer, Walden.

in Hamburg: Harteck, Jantzen, Koch, Rabe, Remy, Schlubach, Wagner.